

PCT/JP2004/012398  
17.09.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

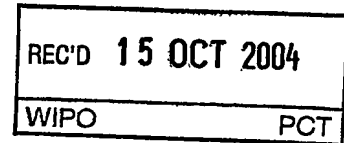
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   8 月 2 8 日  
Date of Application: .

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 2 0 9 4 0 1  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 2 0 9 4 0 1 ]

出      願      人      大 正 製 薬 株 式 会 社  
Applicant(s):

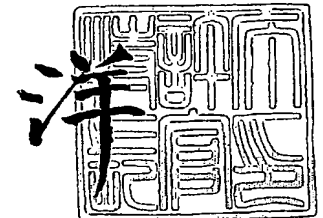


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   9 月 1 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 0 8 1 7 7 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 00SA-P3537

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 関口 喜功

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 ▲くわ▼田 剛志

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 熊谷 利仁

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 柴田 剛

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【電話番号】 03-3985-1147

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

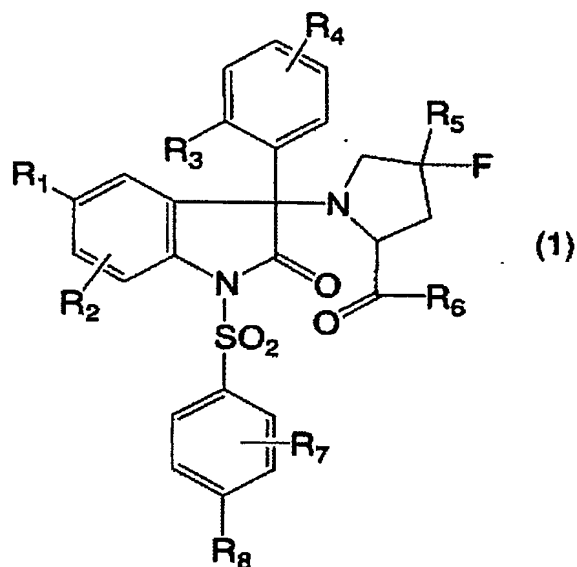
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1)

【化 1】



(式中、 $R_1$ は、ハロゲン原子、炭素原子数 1～4 のアルキル基、炭素原子数 1～4 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

$R_2$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～4 のアルキル基、炭素原子数 1～4 のアルコキシ基又はトリフルオロメチル基を示すか、又は  $R_2$  がインドール-2-オンの 6 位にあり、かつ  $R_1$  と  $R_2$  は一緒になって炭素原子数 3～6 のアルキレン基を形成する基を示し、

$R_3$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素原子数 1～4 のアルキル基、炭素原子数 1～4 のアルコキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

$R_4$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～4 のアルキル基、炭素原子数 1～4 のアルコキシ基を示すか、又は  $R_4$  がフェニルの 3 位にあり、かつ  $R_3$  と  $R_4$  は一緒になってメチレンジオキシ基を示し、

$R_5$ は、水素原子又はフッ素原子を示し、

$R_6$ は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基又は炭素

原子数 1～4 のアルコキシ基を示し、

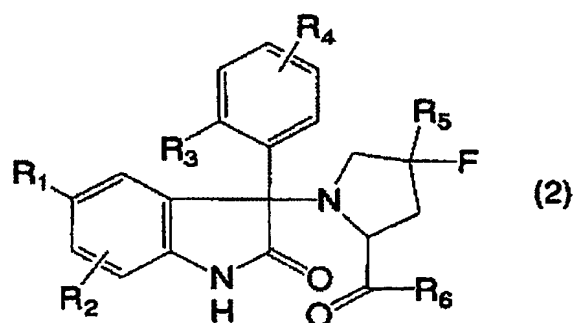
R<sub>7</sub>は、炭素原子数 1～4 のアルコキシ基を示し、

R<sub>8</sub>は、炭素原子数 1～4 のアルコキシ基を示す。)

で表される 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、その溶媒和物、その水和物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】式 (2)

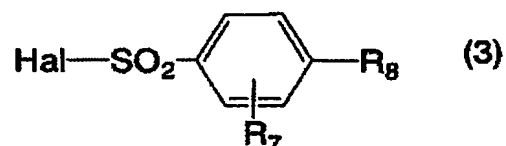
【化 2】



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、前記と同じである。)

で表される化合物と式 (3)

【化 3】

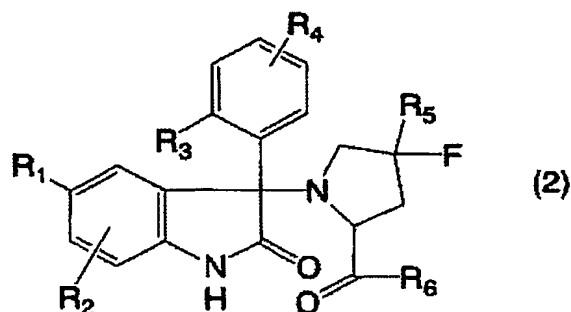


(式中、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、前記と同じである。H a l は、ハロゲン原子を示す。)

で表される化合物を塩基存在下反応させることによる、請求項 1 記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体の製造方法。

【請求項 3】式 (2)

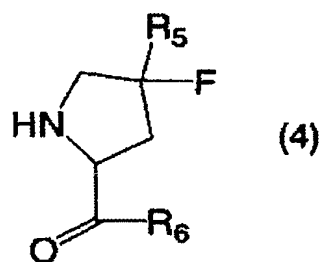
## 【化 4】



(式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は、前記と同じである。)  
で表される化合物又はその塩。

【請求項 4】式 (4)

## 【化 5】



(式中、 $R_5$  及び  $R_6$  は、前記と同じである。)  
で表される 2-ピロリジンカルボキシレート体もしくはカルボキサミド体又はその塩。

【請求項 5】請求項 1 記載の化合物、その溶媒和物、その水和物又はその医薬上許容される塩を活性成分として含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、その製造方法及びその中間体に関する。さらに詳しくは、アルギニン-パソプレッシン V 1 b 受容体拮抗作用を有し、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の、疾

患の治療又は予防に有用な 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、その製造方法及びその中間体に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

アルギニン-バソプレッシン (AVP) は 9 個のアミノ酸より成るペプチドで主に視床下部で生合成され、下垂体後葉ホルモンとして血漿浸透圧、血圧及び体液量の調節に深く関与している。

#### 【0003】

AVP 受容体はこれまで V1a、V1b および V2 受容体の 3 つのサブタイプがクローニングされており、全て 7 回膜貫通型受容体であることが知られている。V2 受容体はGs と共役し cAMP 量を増加させる。V1a 受容体はGq/G11 と共役し、PI 応答を促進し、細胞内Caを増加させ、脳、肝臓、副腎、血管平滑筋などに発現しており、血管収縮作用に関与する。一方、V1b 受容体も V1a 受容体と同様にGq/G11 と共役し、PI 応答を促進する (非特許文献 1・非特許文献 2)。V1b 受容体は下垂体に最も多く存在し (前葉の ACTH 分泌細胞の 90% 以上に発現)、AVP による下垂体前葉からの ACTH 分泌に関与すると推測されている。V1b 受容体は下垂体以外にも脳広域に存在し、海馬、扁桃体、entorhinal cortex などの辺縁系、大脳皮質、嗅球、セロトニン神経系の起始核である縫線核にも多く存在する (非特許文献 3・非特許文献 4)。

#### 【0004】

最近、V1b 受容体とうつ症、不安神経症との関連が示唆されており、V1b 受容体アンタゴニストの有用性が研究されている。V1b 受容体 KO マウスでは aggressive behavior が減少することが示された (非特許文献 5)。また、V1 受容体アンタゴニストの中隔野注入により高架式十字迷路試験において開放路滞在時間の延長 (抗不安様作用) が報告された (非特許文献 6)。最近、末梢投与可能な 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体である V1b 受容体特異的アンタゴニストが創出された (特許文献 1)。また、1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体の種々動物モデルにおいて抗うつ、抗不安作用が報告されている (非特許文献 7・非特許文献 8)。特許文献 1 で開示さ

れた化合物は V1b 受容体に高親和性 ( $1 \sim 4 \times 10^{-9} \text{mol/L}$ ) および選択的に作用する化合物であるが、AVP、AVP+CRF および拘束ストレス誘発 ACTH 増加に何れも拮抗する。

#### 【0005】

しかしながら、特許文献 1 では、フッ素原子を導入した化合物の開示はない。

【非特許文献 1】 Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994.

【非特許文献 2】 Lolait S, Brownstein M, PNAS, 92, 6783-6787, 1995.

【非特許文献 3】 Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998.

【非特許文献 4】 Hernando F, Burbach J, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001.

【非特許文献 5】 Wersinger SR, Toung WS, Mol, Psychiatry, 7, 975-984, 2002.

【非特許文献 6】 Liebsch G, Engelmann M, Neurosci, Lett. 217, 101-104, 1996.

【非特許文献 7】 Gal CS, Le Fur G, 300, 1122-1130, 2002.

【非特許文献 8】 Griebel G, Soubrie P, 99, 6370a-6375, 2002.

【特許文献 1】 WO 01/55130 号公報

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、アルギニン-バソプレッシン V1b 受容体に関する病態に有効な薬物を提供することである。さらに詳しくは、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症などに対して治療効果又は予防効果を有する薬物を提供することにある。

#### 【0006】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意検討した結果、アルギニン-バソプレッシン V1b 受容体

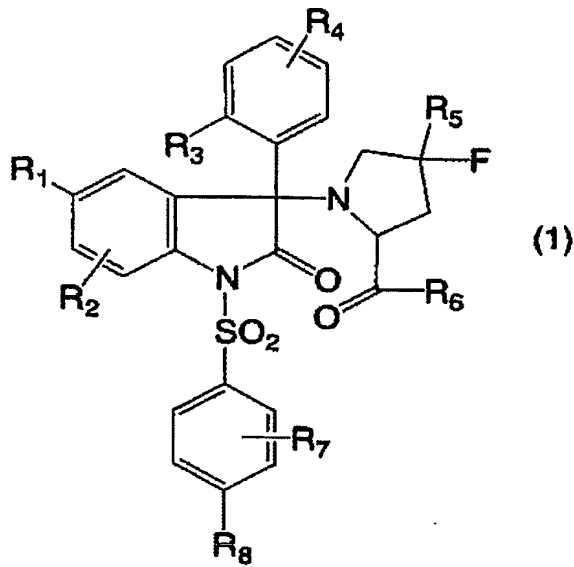


拮抗薬として有用である、フッ素原子を置換した新規な 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は式 (1)

【0007】

【化6】



【0008】

(式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、炭素原子数1～4のアルキル基、炭素原子数1～4のアルコキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

R<sub>2</sub>は、水素、ハロゲン原子、炭素原子数1～4のアルキル基、炭素原子数1～4のアルコキシ基又はトリフルオロメチル基を示すか、又はR<sub>2</sub>がインドール-2-オンの6位にあり、かつR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になって炭素原子数3～6のアルキレン基を形成する基を示し、

R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素原子数1～4のアルキル基、炭素原子数1～4のアルコキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

R<sub>4</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～4のアルキル基、炭素原子数1～4のアルコキシ基を示すか、又はR<sub>4</sub>がフェニルの3位にあり、かつR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を示し、

R<sub>5</sub>は、水素原子又はフッ素原子を示し、

R<sub>6</sub>は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基又は炭素原子数1～4のアルコキシ基を示し、

R<sub>7</sub>は、炭素原子数1～4のアルコキシ基を示し、

R<sub>8</sub>は、炭素原子数1～4のアルコキシ基を示す。）

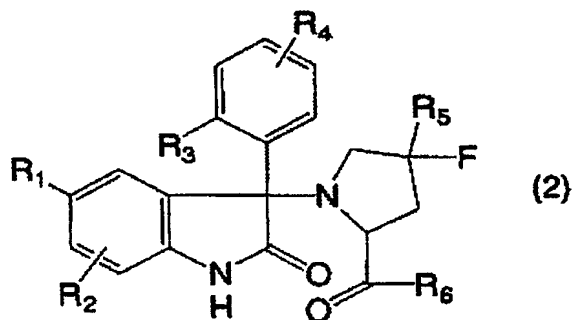
で表される1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、その溶媒和物、その水和物又はその医薬上許容される塩である。

【0009】

本発明の他の形態としては、式(2)

【0010】

【化7】



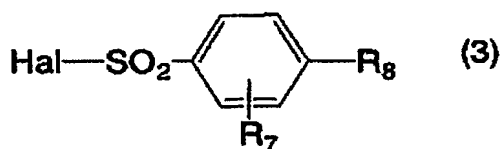
【0011】

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、前記と同じである。)

で表される化合物と式(3)

【0012】

【化8】



【0013】

(式中、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、前記と同じである。Halは、ハロゲン原子を示す。)

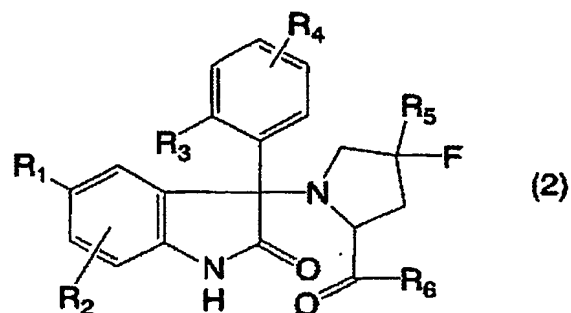
で表される化合物を塩基存在下反応させることによる、式(1)で表される1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体の製造方法である。

【0014】

本発明の他の形態としては、式（１）の合成中間体として有用な式（２）

【0015】

【化 9】



【0016】

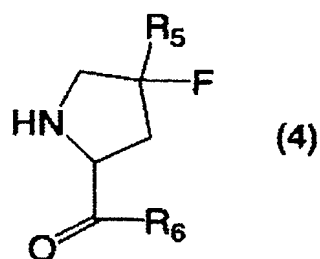
（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、前記と同じである。）  
で表される化合物又はその塩である。

【0017】

また、本発明の他の形態としては、式（１）の合成中間体として有用な式（４）

【0018】

【化10】



【0019】

（式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、前記と同じである。）  
で表される 2-ピロリジンカルボキシレート体もしくはカルボキサミド体又はその塩である。

【0020】

【発明の実施の形態】

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ

素原子を示す。

【0021】

炭素原子数1～4のアルキル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基又はtert-ブチル基である。

【0022】

炭素原子数1～4のアルコキシ基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～4のアルコキシ基を意味し、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基又はtert-ブトキシ基である。

炭素原子数3～6のアルキレン基を形成する基とは、トリメチレン鎖、テトラメチレン鎖、ペンタメチレン鎖又はヘキサメチレン鎖である。

【0023】

式(1)で表される化合物は少なくとも3つ不斉炭素原子があるが、各々の炭素原子について(R)配置、(S)配置のどちらでも許容される。

【0024】

式(1)で表される化合物の単一の光学異性体と、ジアステレオ異性体の混合物も全て本発明に含む。

【0025】

塩とは、化合物の合成に使用できる塩であれば特に限定はなく、鉱酸塩又は有機酸塩である。

医薬上許容される塩とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、グルコン酸、ベンゼンスルホン酸、クエン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。なお、式(1)で表される化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

【0026】

式(1)で表される化合物の一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる

。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、もしくは受容体のリガンドとして生物学的分析に有用である。

#### 【0027】

式(1)で表される本発明化合物は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬的製剤とすることができる。前記担体、賦形剤及び希釈剤の例には、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾソルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。

#### 【0028】

また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要な応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤等の添加剤が混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。式(1)で表される本発明の化合物は成人患者に対して0.001~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することが可能である。

#### 【0029】

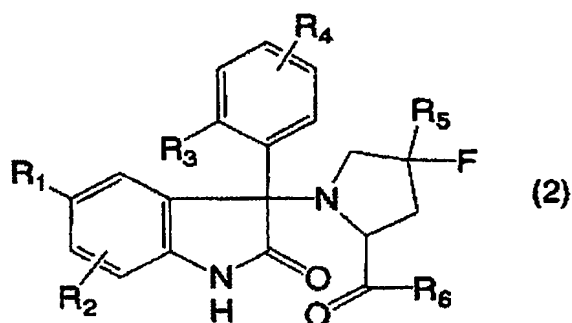
本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

#### 【0030】

式(1)で表される化合物は、式(2)

#### 【0031】

## 【化 1 1】

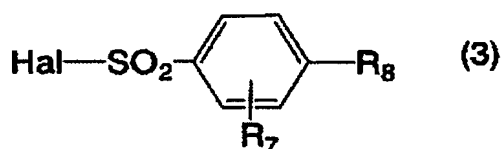


## 【0032】

で表される化合物と、式 (3)

## 【0033】

## 【化 1 2】



## 【0034】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及びHalは前記と同じである。)

で表される化合物を、塩基存在下反応させることによって製造できる。さらに必要ならば、得られた化合物を医薬上許容される塩に転換できる。

反応は塩基、例えば水素化ナトリウム等の水素化金属、tert-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシド存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、もしくはテトラヒドロフラン等の無水溶媒もしくは、それらの混合溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C}$ ~ $+60^{\circ}\text{C}$ の温度条件下で行う。

## 【0035】

式 (1) で表される化合物は、反応系から取り出した後、一般的な方法、例えば結晶化、クロマトグラフィー等によって精製することで得ることができる。

式 (1) で表される化合物はフリーの塩基体として、もしくは一般的な方法により塩として単離することにより得ることができる。式 (1) で表される化合物をフリーの塩基体として得た場合には、有機溶媒中にて酸と処理することにより塩

形成を行うことができる。例えば、フリーの塩基体をジエチルエーテル等のエーテル類、イソプロピルアルコール等のアルコール類や、アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等に酸と一緒に溶解し、一般的方法を用いることによって、上記した塩を得ることができる。

## 【0036】

使用する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、燐酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、2-ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルコン酸、クエン酸又は酢酸が挙げられる。

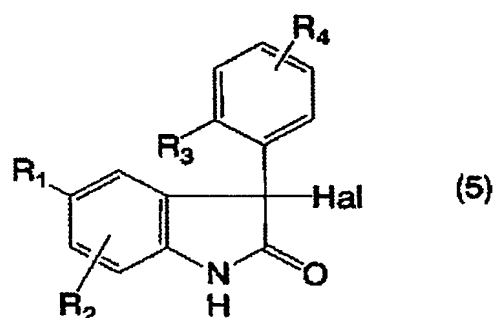
## 【0037】

本反応の最後において、式(1)に定義された化合物は、例えば塩酸塩、シュウ酸塩などとして単離される場合もあるが、もし必要であれば、フリーの塩基体は得られた塩を、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンや、炭酸ナトリウムや炭酸水素ナトリウム等の炭酸アルカリ金属塩や炭酸水素アルカリ金属塩を用いた中和によって得ることができる。

式(2)で表される化合物は、式(5)

## 【0038】

## 【化13】



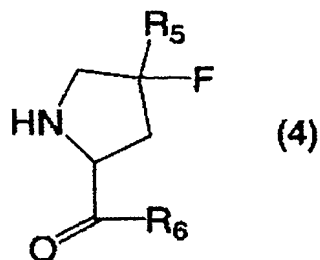
## 【0039】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及びHalは、前記と同じである。)

で表される3-ハロー-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体と、式(4)

## 【0040】

## 【化14】



## 【0041】

(式中、 $R_5$ 及び $R_6$ は、前記と同じである。)

で表される化合物をジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンなどの塩基存在下、不活性溶媒中、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン等や、それらの混合溶媒中にて、室温から溶媒の沸点付近までの温度条件下反応させることにより製造することができる。

## 【0042】

式(3)で表される化合物は、EP0469984号とWO95/18105号などに記載された既知化合物であり、またそれらに記載された方法により製造することができる。例えば式(3)で表される化合物は、ベンゼンスルホン酸誘導体や、その塩、例えばナトリウム塩やカリウム塩をハロゲン化することにより製造することができる。

## 【0043】

反応はハロゲン化剤、例えば塩化チオニルやオキシ塩化リンなどの存在下、無溶媒もしくは不活性溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度条件下進行する。

2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドは市販されており、もしくは文献記載の方法(Journal of American Chemical Society, 1952, 74, 2006.)に従って製造することができる。

3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドは市販されており、もしくは文献記載の方法(Journal of Medicinal Chemistry, 1977, 20(10), 1235-1239)に従って製造することができる。

## 【0044】

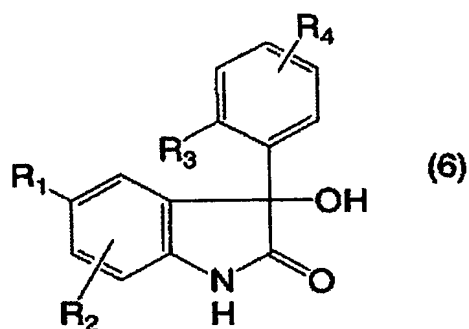


式(5)で表される化合物は、WO95/18105号に従って製造することができる。

例えば、式(6)

【0045】

【化15】



【0046】

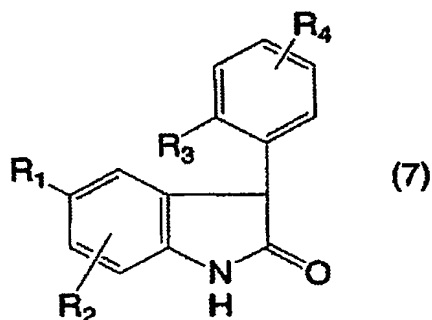
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、前記と同じである。)

で表される化合物を、ピリジンなどの塩基存在下、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、0℃～室温の温度条件下塩化チオニルを作用させることによって、式(5)で表される化合物( $Hal = Cl$ )へ変換することができる。

化合物(5)で表される化合物の他の製造方法としては、化合物(7)

【0047】

【化16】



【0048】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、前記と同じである。)

で表される化合物を文献記載の方法(Farm. Zh. (K-iev), 1976, 5, 30-33.)に従い、臭素又はN-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を使って変換する

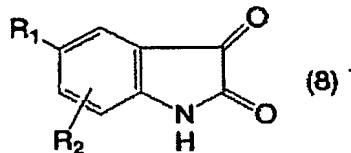
ことができる。

式(6)で表される化合物は、またWO95/18105号に記載された方法により製造することができる。

例えば、式(6)にて表される化合物は、式(8)

【0049】

【化17】



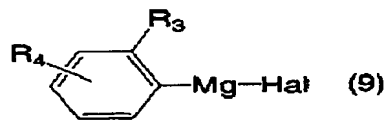
【0050】

(式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、前記と同じである。)

で表される化合物 1H-インドール-2,3-ジオン誘導体に、式(9)

【0051】

【化18】



【0052】

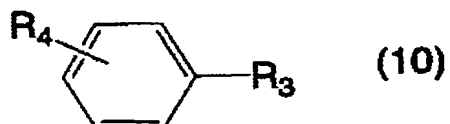
(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 及びHalは、前記と同じである。)

で表される有機マグネシウム誘導体を、テトラヒドロフランやジエチルエーテルなどの不活性溶媒中、もしくはそれらの混合溶媒中反応させることにより製造することができる。

また、式(6)で表される化合物の内、 $R_3$ は前記と同じで、 $R_4$ がフェニル基の3位もしくは6位にあり、かつ水素原子以外の場合は式(10)

【0053】

【化19】



## 【0054】

(式中、 $R_3$ 及び $R_4$ は、前記と同じであり、 $R_4$ は、フェニル基の2位もしくは5位に置換される。)

で表される化合物を  $n$ -ブチルリチウムなどのリチウム誘導体と作用させ得られるリチウム化した化合物と、式(8)で表される化合物を反応させることにより製造することができる。反応はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン等、もしくはそれらの混合溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温の間の温度条件下実施できる。

1H-インドール-2,3-ジオン誘導体(8)は市販されているか、もしくは、Tetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682.に記載の方法に従って製造することができる。

## 【0055】

式(9)で表される有機マグネシウム誘導体は、当業者に良く知られた常套手段によって製造することができる。

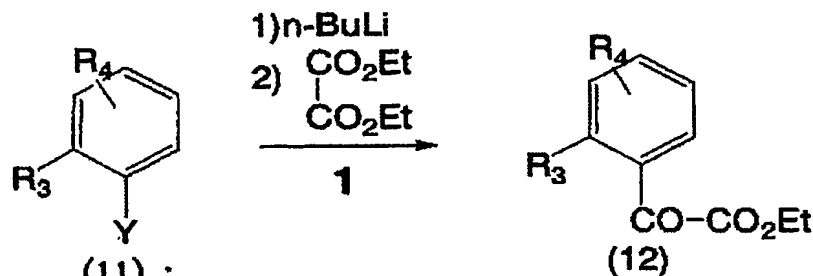
式(10)で表される化合物は既知化合物であるか、もしくは既知の方法によって製造可能である。

式(6)で表される化合物は式(7)にて定義された化合物を水素化ナトリウム等の塩基の存在下、及びジメチルジスルフィド存在下での空気酸化によっても製造することができる。

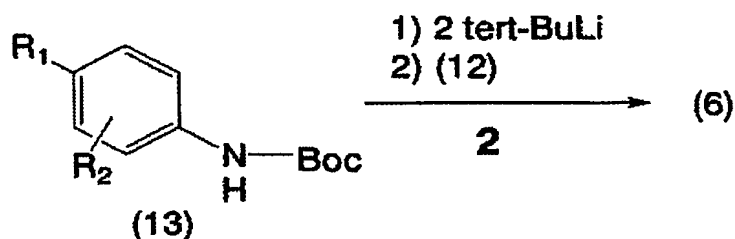
特に式(6)で表される化合物の内 $R_3$ が炭素数1～4のアルコキシ基で $R_4$ が水素原子である場合、もしくは $R_3$ と $R_4$ が炭素数1～4のアルコキシ基で $R_4$ がフェニル基の3位もしくは6位であり、 $R_2$ がハロゲン原子以外で $R_1$ が前記と同じである場合にはスキーム1に示す方法にて製造が可能である。

## 【0056】

【化 20】



$R_3$ =炭素数 1 ~ 2 のアルコキシ基,  $R_4$ =H  
 $R_3=R_4$ =炭素数 1 ~ 2 のアルコキシ基で  $R_4$  が  
 3 位もしくは 6 位にある場合  
 $Y$ =HもしくはBr



スキーム 1

【0057】

(式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、前記と同じである。)

スキーム 1 の工程 1 において、式 (11) で表される化合物は、まず N, N, N', N' -テトラメチレンジアミン等の塩基の存在下、又は無添加の状態で n-ブチルリチウム等のリチウム誘導体と反応してリチウム化された化合物を、シユウ酸ジエチルと反応させ、式 (12) で表される化合物を得る。本反応は不活性溶媒中、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、又はヘキサン等、もしくはそれらの混合溶媒中にて  $-70^{\circ}\text{C}$  ~ 室温までの間の温度条件下進行する。

工程 2 において式 (13) で表される化合物は、2 当量の tert-ブチルリチウム等のリチウム誘導体と反応しリチウム化され、式 (12) で表される化合物と反応し、所望する式 (6) で表される化合物を得ることができる。本反応は不活性溶媒中、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ペンタンなどの、もしくはそれら混合溶媒中  $-70^{\circ}\text{C}$  ~ 室温の間の温度条件下にて進行する。

【0058】

式(11)で表される化合物は市販されているか、もしくは当業者に良く知られた常套手段従うことにより製造することができる。

式(13)で表される化合物は、当業者に良く知られた常套手段に従ってアニリン誘導体とジ-tert-ブチルジカーボネートを反応させることにより製造することができる。

式(13)で表される化合物は既知であり、WO95/18105号もしくはJ. Org. Chem., 1968, 33, 1640-1643. などに記載されている既知の方法に従って製造することができる。

#### 【0059】

式(4)で表される化合物は、一般的にスキーム2に示す合成ルートで製造ができる。なおPrは窒素原子の保護基を示し、特にベンジルオキシカルボニル基やtert-ブトキシカルボニル基を示す。

#### 【0060】

スキーム2中、工程1aにおいて、化合物(14)：(4R)-もしくは(4S)-ヒドロキシ-L-プロリン、又は、(4R)-もしくは(4S)-ヒドロキシ-D-プロリンの窒素原子は一般的方法に従い、保護基を導入することにより化合物(15)を製造することができる。引き続き工程2aにおいて、化合物(15)は一般的方法に従い、エステル化、もしくはアミド化することにより化合物(17)を製造することができる。また、同様に化合物(14)のカルボン酸は、工程1bにおいて一般的手法に従い、エステル化、もしくはアミド化により化合物(16)を製造することができ、引き続き得られた化合物(16)の窒素原子に一般的手法に従い保護基を導入(工程2b)し、化合物(17)を製造することができる。

#### 【0061】

ピロリジン環のフッ素化は、例えば4-ヒドロキシ体から4-フルオロ体、4-ケト体からは4, 4-ジフルオロ体を得ることができる。

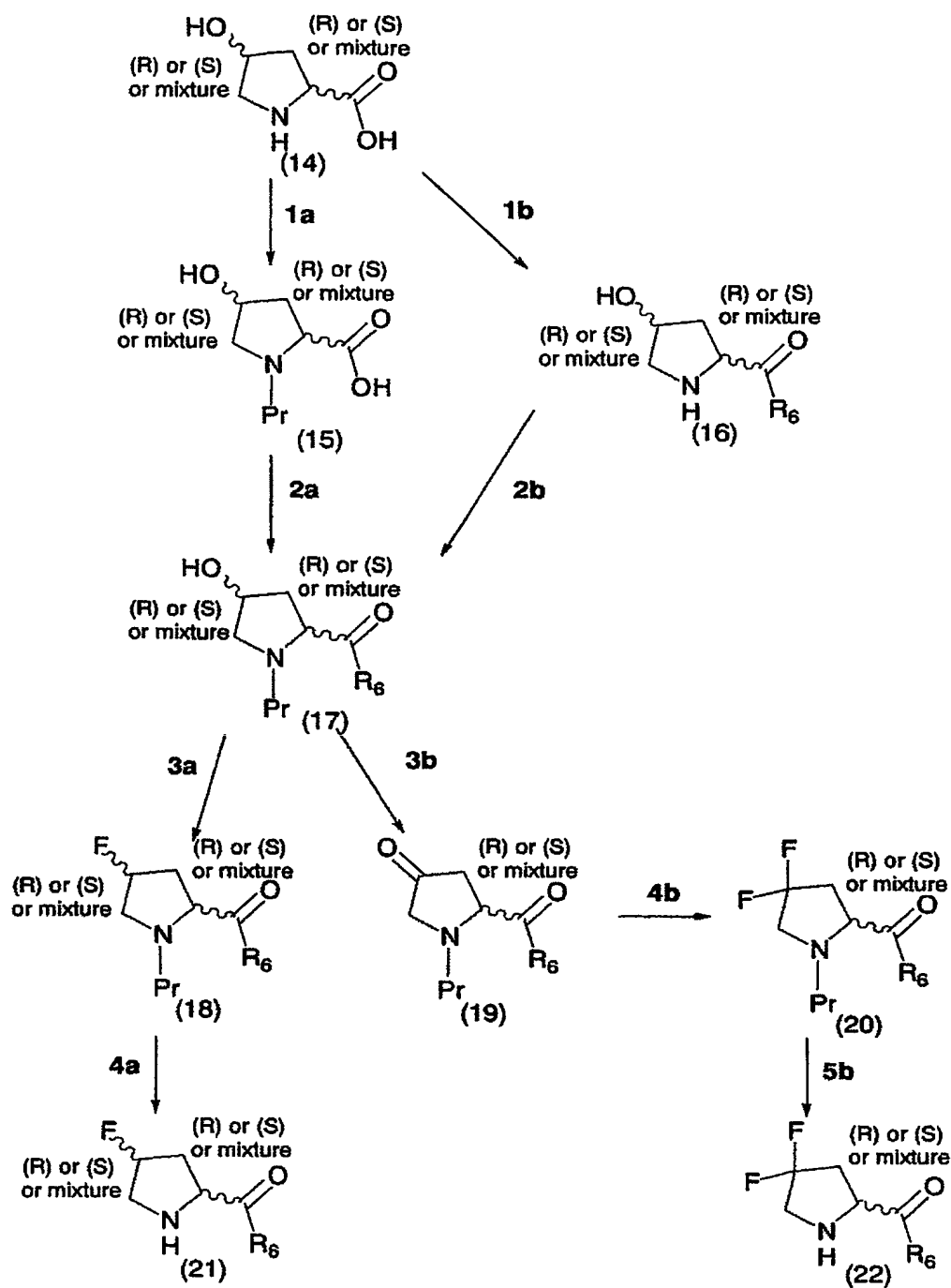
#### 【0062】

スキーム2中、工程3aのモノフッ素化の例として、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドやジメチル硫黄トリフルオリド、1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフ

ルオロー 1- (ジエチルアミノ) プロパン等を用いる方法が挙げられる。これらの反応は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用い、-78℃から室温で反応を開始し、室温から50℃で継続して反応を行うことにより達成される。また、モノフッ素化の例としては、水酸基を脱離基に変換した後にフルオロ基に変換する方法が挙げられる。脱離基への変換は、例えばクロル化、ブロム化、ヨード化、メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化等を行った後、フッ素化を行うことができる。

【0063】

## 【化 21】



スキーム2

## 【0064】

(式中、R<sub>6</sub>は、前記と同じである。)

クロル化反応の例としては、四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方

法、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法、トシルクロリド等を用い脱離基とした後塩化リチウム等で置換する方法等が挙げられる。これらの反応は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。ブロム化反応の例としては、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。この反応は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。ヨード化反応の例としては、ヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。この反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度条件下行うことができる。

#### 【0065】

メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化は、それぞれメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等を用いて行うことができる。この際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類又は炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、反応は $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度条件下行うことができる。

#### 【0066】

脱離基に変換した後フルオロ基に変換する方法には、テトラブチルアンモニウムフルオリドやフッ化セシウム等を反応させる方法が挙げられる。これらの反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、水等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度条件下で行うことができる。



## 【0067】

また、ジフルオロ化はヒドロキシル基をケトン基へ酸化した後行う。

## 【0068】

酸化の方法（工程 3 b）は、例えば、クロロクロム酸ピリジニウムや二クロム酸ピリジニウム等のクロム酸を用いて行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は 0℃～反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

## 【0069】

また、例えばデスーマーチン試薬（1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキソール-3-(1H)-オン）を用いて反応することができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は 0～40℃で行うことができる。

また、別の例として、IBX（1-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3-(1H)-オン 1-オキシド）を用いて反応することもできる。反応溶媒としてはジメチルスルホキシドを用い、反応に関与しないテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒でさらに希釈して反応を行うことができる。反応温度は 0～40℃で行うことができる。

## 【0070】

この酸化反応としては、上記以外にもアルコールをケトンへ酸化できる方法であれば特に限定されない。例えばジメチルスルホキシドと活性化剤（塩化オキザリル、N-クロロスクシンイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等）による反応や、過ルテニウム酸（VII）テトラ-n-プロピルアンモニウムとN-メチルモルホリンオキシドを用いた酸化法等が挙げられる。本酸化反応の包括的概観は、Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformation, WILEY-VCH, 1999, 604.に見出され得る。

## 【0071】

また、スキーム 2 中、工程 4 b におけるジフルオロ化は、ジメチル硫黄トリフルオリド、[ビス（2-メトキシエチル）アミノ]硫黄トリフルオリド等のフッ素化剤を用いる方法が挙げられる。これらの反応は、テトラヒドロフラン、ジオ

キサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温で反応を開始し、室温からその溶媒の沸点付近で継続して反応を行うことにより達成される。

窒素原子の保護基は一般的な方法によって脱保護 (工程 4 a, 5 b) され、化合物 (2 1)、(2 2) を製造することができる。

(2 S, 4 R) -, (2 S, 4 S) -, (2 R, 4 R) -, (2 R, 4 S) - 4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸は市販されている。

#### 【0072】

式 (4) に定義された化合物の内、(2 S, 4 R) - 4-フルオロ-2-ピロリジンカルボキサミド類は、スキーム 3 に示す合成ルートで製造できる。なお P r は窒素原子の保護基を示し、特にベンジルオキシカルボニル基や t e r t -ブトキシカルボニル基を示す。

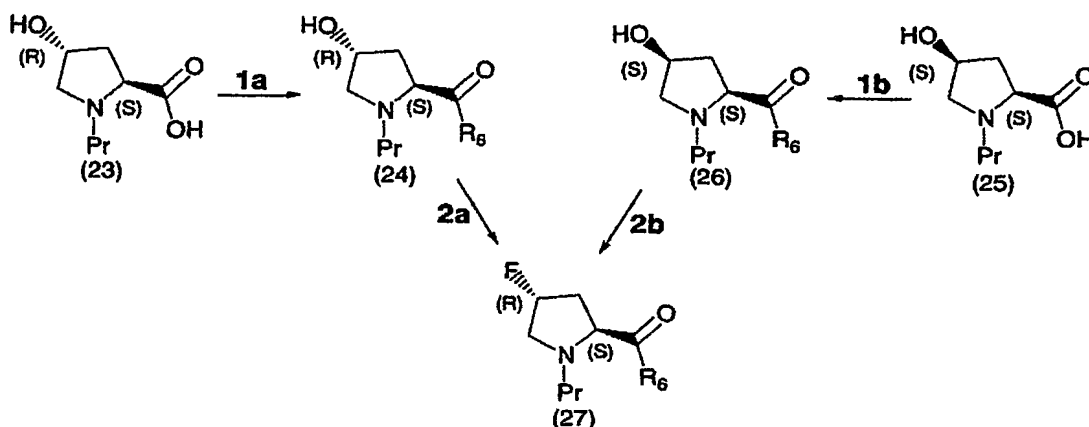
#### 【0073】

合成原料としては (2 3)、(2 5) に示す化合物、(2 S, 4 R、もしくは 2 S, 4 S) -N-保護-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸を利用し、工程 1 a, 1 b にてアミド結合形成の一般的方法に従いアミド化した後、工程 2 a, 2 b にてフッ素化剤、特に 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-(ジエチルアミノ) プロパンを利用してフッ素化を行う。

この場合、合成原料である化合物 (2 3)、(2 5) の 4 位の立体配置が (R) 配置、(S) 配置どちらでも、結果的には (4 R) 配置の 4-フッ化化合物 (2 7) を得る事ができる。

#### 【0074】

## 【化22】



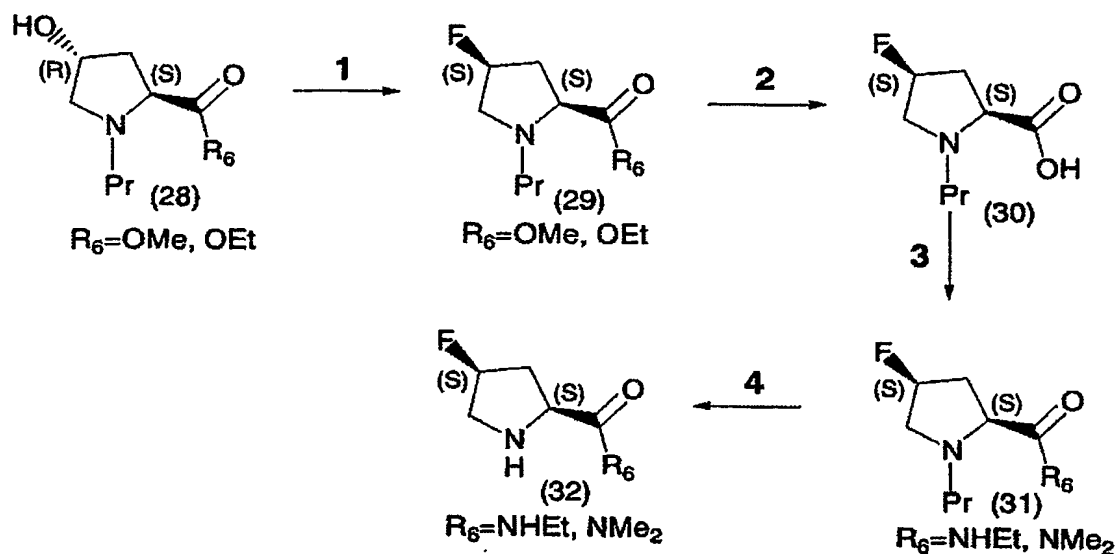
スキーム3

## 【0075】

式(4)で表される化合物の内、 $R_5$ が水素原子であり、 $R_6$ がジメチルアミノ基もしくはエチルアミノ基である場合、(2S, 4S)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボキサミド誘導体は、スキーム4に示す合成ルートで製造ができる。なお、Prは窒素原子の保護基を示し、特にベンジルオキシカルボニル基やtert-ブトキシカルボニル基を示す。合成原料としては化合物(28)に示す(2S, 4R)-N-保護-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシレート体を利用し、一般的なヒドロキシ基のフッ素化(工程1)により(4S)配置のフッ素を導入し、一般的な方法によりエステルの加水分解(工程2)によってカルボン酸体(30)を製造する。得られたカルボン酸体(30)をペプチド結合形成の一般的な方法に従いアミド化(工程3)した後、窒素原子の保護基を一般的な方法により脱保護(工程4)し、化合物(32)を製造することができる。

## 【0076】

## 【化 23】



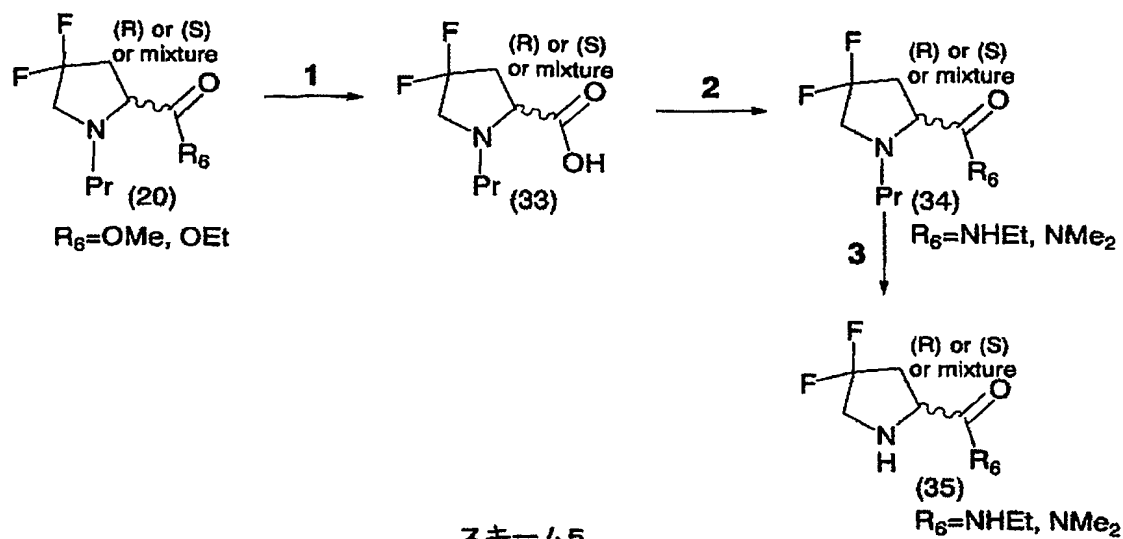
スキーム4

## 【0077】

式(4)で表される化合物の内、 $R_5$ がフッ素原子であり、 $R_6$ がジメチルアミノ基、もしくはエチルアミノ基である場合、スキーム5に示す合成ルートで製造できる。なお $Pr$ は窒素原子の保護基を示し、特にベンジルオキシカルボニル基やtert-ブトキシカルボニル基を示す。合成原料はスキーム2記述の化合物(20)の内4, 4-ジフルオロ-N-保護-2-ピロリジンカルボキシレート体を利用し、工程1にて加水分解することによりカルボン酸体(33)とする。得られたカルボン酸体(33)をアミド結合形成の一般的方法に従い、化合物(34)を製造することができる(工程2)。窒素原子の保護基は一般的な方法によって脱保護(工程3)され、化合物(35)を製造することができる。

## 【0078】

## 【化 24】



スキーム5

## 【0079】

一般的なアミド結合形成反応には以下のものがある。例えば、脱水縮合剤を用いた方法が挙げられる。脱水縮合剤には例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は $-50^{\circ}\text{C}$ から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

## 【0080】

また、例えば、カルボン酸とクロル炭酸エステル等から得られる混合酸無水物を用いてアミド化することができる。これらの反応の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの

混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

#### 【0081】

引き続き4位のヒドロキシル基のフッ素化は、フッ素化剤を用いて行うことができる。フッ素化剤としては、例えば1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-(ジエチルアミノ)プロパン等を用いる方法が挙げられる。これらの反応は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、-78℃から室温で反応を開始し、室温から50℃で継続して反応を行うことにより達成される。

#### 【0082】

式(4)にて定義される化合物、又はその中間体を調製する方法の段階のいずれか1つの過程において、問題となる分子のいずれかに存在するアミン、カルボン酸等の反応性又は感受性のある官能基を保護することがおそらく必要であり、もしくは望ましい。これについては、プレナム・プレスにより1973年に発行された、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびJohn Wiley and Sons により1991年に発行されたT. W. Greene およびP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的な保護基を用いて、この保護を行うことができる。また、脱保護についても、上記2冊子記載の方法で行うことができる。

#### 【0083】

アミノ基の保護は、例えばジ-tert-ブチルジカルボキシレート、ベンジルオキシカルボニルクロリド、フルオレニルメトキシカルボニルクロリド等を用い、適当な塩基存在下で行うことができる。塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類又は炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。これらの反応の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキ

サン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル、水等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。これらの反応は $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

#### 【0084】

次に、tert-ブチル基、トリフェニルメチル基等の酸で脱保護される基で保護した場合は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を用い、脱保護することができる。この際、脱保護は、酸を有機溶媒又は水で希釈又は溶解して行うことができ、反応は $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ の温度条件下行うことができる。有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

#### 【0085】

更に例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の加水素分解により脱保護される保護基である場合は、パラジウム等の金属触媒を用いた加水素分解反応により脱保護することができる。溶媒としては、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。反応は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。また、この反応に水素ガスを用いることもできるし、ギ酸-ギ酸アンモニウムを例とする試薬の組み合わせで行うこともできる。更に例えば、塩基で脱保護されるフルオレニルオキシカルボニル基等の保護基である化合物は、ジエチルアミン、ピペリジン、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて脱保護することができる。これらの塩基は単独で、あるいは溶媒に希釈、溶解又は懸濁して用いることができる。この際、溶媒としては水、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。反応は $0^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。更に例えば、アリルオキシカルボニル等の金属触媒により脱保護される基である化合物は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等を触媒又は試薬として用いるこ

とにより脱保護することができる。この際、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中で行うことができる。反応は0℃～その溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

#### 【0086】

また、カルボン酸の保護については、一般的にはエステル化を行うことにより達成される。例えば、ジアゾメタン等のジアゾ化合物によってメチルエステル化を行うことができる。この際、溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。更に、カルボン酸を酸ハロゲン化物に誘導し、アルコール化合物を作用させることによりエステル化を行うことができる。酸ハロゲン化は塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン等を用いることにより行うことができる。この際、溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中、もしくはそれらの混合溶媒中で行うことができる。こうして調製した酸ハロゲン化物にアルコール類、例えばメタノール、エタノール等を作用させることによりエステル化を行うことができる。この反応は酸ハロゲン化の反応系中にアルコールを加えることによって達成され、また単離した酸ハロゲン化物にアルコールを作用させることによっても行うことができる。

#### 【0087】

また、例えば脱水縮合剤を用いた方法が挙げられる。脱水縮合剤には例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下で行うこと



ができる。

#### 【0088】

また例えば、カルボン酸とクロル炭酸エステル等から得られる混合酸無水物を用いてエステル化することができる。これらの反応の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等の反応に関与しない溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下行うことができる。

#### 【0089】

エステルの加水分解は、例えば水酸化ナトリウム等の水酸化金属塩、炭酸カリウム等の炭酸金属塩等の塩基を用いて実施することができる。この反応の溶媒としては、メタノールやエタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、水などの溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が挙げられる。反応は-20℃から反応溶媒の沸点付近の温度条件下で行うことができる。

#### 【0090】

##### 【発明を実施するための最良の形態】

以下、実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

#### 【0091】

なお、実施例において、シリカゲル60、シリカゲル60Nとは、関東化学（株）によって市販されているシリカゲルである。また、反応の進行を0.25mmシリカゲル60F254プレート（メルク社製）を用いた薄層クロマトグラフィー（TLC）で追跡した。TLCプレートはUV、もしくは20%リンモリブデン酸ナトリウム・エタノール溶液を用いた呈色によって観察した。

#### 【0092】

$^1\text{H}$ -NMRスペクトルは、テトラメチルシランを内部標準とし、化学シフト

は ppm で表記した。

### 【0093】

#### 実施例 1

(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドの合成

(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリジンカルボン酸 25.1 g のテトラヒドロフラン 250 ml 溶液に、氷冷下、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 24.9 g ならびに 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 24.9 g を加え 15 分間攪拌した。反応混合物に 50% ジメチルアミン水溶液 10.7 g を 10 分間かけて滴下後、室温にて 15 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、クロロホルム (50 ml × 2) にて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動層: クロロホルム/メタノール = 20/1 ~ 9/1) にて精製し、表題化合物 26.2 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 281 ([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.40 & 1.45 (each-s, 9 H), 2.12 (m, 3 H), 2.97 & 2.98 (each-s, 3 H), 3.08 & 3.13 (each-s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.78 (m, 1 H)

### 【0094】

#### 実施例 2

(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドの合成

実施例 1 で得た化合物 5.0 g のジクロロメタン溶液に、氷冷下 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 1 - (ジエチルアミノ) プロパン 8.6 g を 2 分間かけて滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。その後反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150 ml を加え氷冷下 1 時間攪拌した。分液後得られた水層をクロロホルムにて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 50 ml にて洗浄、硫

酸マグネシウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動層：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1～10／0）に付し、表題化合物 2.66 g（淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$  : 283([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.41 & 1.46 (each-s, 9 H), 2.16 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 3.13 (m, 3 H), 3.58-3.92 (m, 2 H), 4.76 (t,  $J=8.1$  Hz, 0.5 x 1 H), 4.86 (t,  $J=7.8$  Hz, 0.5 x 1 H), 5.15 (m, 0.5 x 1 H), 5.33 (m, 0.5 x 1 H)

### 【0095】

#### 実施例 3

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシー N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドの合成

冷却下 (2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシー-2-ピロリジンカルボン酸 10.0 g と N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 8.77 g の THF 100 ml 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 9.95 g を加え、同温にて 30 分間攪拌した。その後反応溶液に 50% ジメチルアミン水溶液 15.6 g を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム 100 ml、5% 炭酸カリウム水溶液 50 ml を加え分液し、水層をクロロホルム (30 ml x 2) 抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 30 ml にて洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動層：酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1／1～10／0）に付し、表題化合物 8.66 g（無色固体）を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$  : 281([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.42 & 1.45 (each-s, 9 H), 1.93 (bs, 0.38 x 1 H), 1.97 (bs, 0.62 x 1 H), 2.26 (m, 1 H), 3.02 & 3.03 (each-s, 3 H), 3.16 (s, 0.38 x 3 H), 3.27 (s, 0.62 x 3 H), 3.52 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.69 (d,  $J=9.5$  Hz, 0.38 x 1 H), 4.80 (d,  $J=9.5$  Hz

, 0.62 x 1 H), 5.32 (d, J=11.8 Hz, 0.38 x 1 H), 5.80 (d, J=11.8 Hz, 0.62 x 1 H)

#### 【0096】

##### 実施例 4

(2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドの合成

実施例 3 で得られた化合物 8.54 g とフッ化ナトリウム 1.67 g のジクロロメタン 90 ml 溶液に、氷冷下 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-(ジエチルアミノ)プロパン 8.85 g を 2 分間かけて滴下した後、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml に 3 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。分液し、水層をクロロホルム (30 ml x 2) 抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 50 ml にて洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1/1 ~ 10/0) にて精製し、表題化合物 7.54 g (淡黄色固体) を得た。

#### 【0097】

##### 実施例 5

メチル (2 S, 4 S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ-2-ピロリジンカルボキシレート の合成

窒素雰囲気下、メチル (2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシレート 30.0 g とフッ化ナトリウム 6.16 g のジクロロメタン 180 ml 溶液に氷冷下、1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-(ジエチルアミノ)プロパン 32.8 g を 10 分間かけて滴下した後、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml に攪拌しながら注いだ後、15 分攪拌した。静置した後、分液し、得られた有機層を減圧下溶媒留去して残渣を得た。水層を酢酸エチル 60 ml にて抽出し、先の残渣と合わせた。有機層を 10% 硫酸水素カリウム水溶液 40 ml ならびに飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウム乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣から減圧留去 (b.

p. 81~83℃/11hPa)にて不要物を除いて残渣 36.8g (黄色油状物)を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動層: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)にて精製し、表題化合物 34.6g (無色油状)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 270([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.44 & 1.48 (each-s, 9 H), 2.13-2.57 (m, 2 H), 3.28-3.95 (m, 5 H), 4.49 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H)

【0098】

#### 実施例 6

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボン酸の合成

氷冷下、実施例5にて得た化合物 30.2gのメタノール150ml溶液を 2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 86mlに攪拌しながら60分間かけて滴下した後、室温にて16時間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、トルエン 136mlを加えて攪拌した後、水層を分離して氷冷下攪拌した。2mol/L塩酸 122mlを40分間かけて滴下した後、酢酸エチル (230ml×2)にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 128mlにて洗浄、硫酸ナトリウム乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去して無色固体 25.1gを得た。ジイソプロピルエーテル 91mlを加え、室温にて2時間攪拌した後、結晶を濾取することにより表題化合物 20.2g (無色固体)を得た。濾液を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテル 9mlを加え、室温にて2時間攪拌した後、結晶を濾取することにより 0.54g (無色固体)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 232([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.36 & 1.41(each-s, 9 H), 2.14-2.63 (m, 2 H), 3.42-3.70 (m, 2 H), 4.28 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 5.16 (m, 0.5 x 1 H), 5.34 (m, 0.5 x 1 H), 12.56 (bs, 1 H)

【0099】

#### 実施例 7

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-N, N-ジメチル

## -4-フルオロ-2-ピロリジンカルボキサミドの合成

冷却下、実施例6にて得られた化合物 19.9 g と N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 17.3 g の THF 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 19.6 g を加え、同温にて 30 分間攪拌した。その後反応溶液に 50%ジメチルアミン水溶液 9.24 g を加え室温まで昇温させながら 1 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム 100 ml、10%炭酸カリウム水溶液 100 ml を加え分液し、水層をクロロホルムにて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動層：酢酸エチル：n-ヘキサン=1/1~10/0）に付し、表題化合物 20.5 g（無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 283([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.41 & 1.47 (each-s, 9 H), 2.22 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.94-3.06 (m, 6 H), 3.72-3.94 (m, 2 H), 4.61 (m, 0.38 x 1 H), 4.75 (m, 0.62 x 1 H), 5.12 (m, 0.5 x 1 H), 5.30 (m, 0.5 x 1 H)

【0100】

## 実施例 8

メチル (2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレートの合成

メチル (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-2-ピロリジンカルボキシレート 100 g、クロロクロム酸ピリジニウム 176 g、セライト 50 g を室温下クロロホルム 2 L 中にて攪拌した。途中クロロクロム酸ピリジニウム 50 g を追加し合計 7 日間攪拌した。反応液をセライト濾過（クロロホルム 500 ml にて洗浄）し、得られた濾液を減圧下濃縮することにより 197 g の黒色オイルを得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動層：酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1）にて精製し、表題化合物 119 g（黄色油状）を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 242([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.46 (m, 9 H), 2.59 (m, 1 H), 2.94 (m

, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.85-3.95 (m, 2 H), 4.76 (m, 1 H)

【0101】

実施例 9

メチル (2 S) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 4-ジフルオロ-2-ピロリジンカルボキシレート の合成

実施例 8 にて得られた化合物 18.0 g のクロロホルム 150 ml 溶液に、氷冷下 [ビス (2-メトキシエチル) アミノ] 硫黄トリフルオリド 36.0 g を 5 分間かけて滴下した後室温にて 19 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸カリウム水溶液 300 ml に氷冷下 10 分間かけて滴下した。分液後水層をクロロホルム (30 ml × 2) 抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 30 ml にて洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 4) にて精製し、表題化合物 15.4 g (黄色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 288 ([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.43 & 1.47 (each-s, 9 H), 2.46 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 3.72-3.90 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.49 (m, 1 H)

【0102】

実施例 10

(2 S) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 4-ジフルオロ-2-ピロリジンカルボン酸 の合成

実施例 9 にて得られた化合物 15.2 g のメタノール 152 ml 溶液に、氷冷下 2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を 4 分間かけて滴下した後、2.5 時間同温にて攪拌した。反応終了後メタノールを減圧下留去し、得られた水層にクロロホルム 100 ml を加えた後、氷冷下 1 mol / L 塩酸 90 ml を 6 分間かけて滴下した。水層が酸性であることを確認した後分液し、水層をクロロホルム (30 ml × 2) 抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 50 ml 洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより残渣 (白色固体) 14.1 g を得た。得られた残渣をジイソプロピルエーテル / n-ヘキサンから結晶化することにより、表題化合物 12.6 g (無色結

晶)を得た。

MS (ESI neg.)  $m/z$ : 250([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.36 & 1.41 (each-s, 9 H), 2.43 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 3.64-3.85 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 12.98 (bs, 1 H)

【0103】

#### 実施例 11

(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドの合成

実施例 10 にて得られた化合物 4.00 g と N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 3.23 g の THF 40 ml 溶液を氷冷下 30 分間攪拌した。その後 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 3.66 g を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液に 50% ジメチルアミン水溶液 2.15 g を加えた後室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム 60 ml、5% 炭酸カリウム水溶液 50 ml を加え分液し、水層をクロロホルム (50 ml × 2) 抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 30 ml にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 1 ~ 10 / 0) に付し、表題化合物 4.02 g (無色固体)を得た。

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 301([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.41 & 1.46 (each-s, 9 H), 2.40 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.99 & 3.00 (each-s, 3 H), 3.06 & 3.10 (each-s, 3 H), 3.78-3.95 (m, 2 H), 4.83 (m, 1 H)

【0104】

#### 実施例 12

(2S, 4R)-4-フルオロ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 4 にて得られた化合物 3.50 g のクロロホルム (25 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 10.5 ml を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した



。その後溶媒を減圧下留去し、残渣 7.27 g (黄色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.)  $m/z$  : 161 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.09 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.39-3.62 (m, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 5.39 (m, 0.5 2 x 1 H), 5.56 (m, 0.48 x 1 H)

### 【0105】

#### 実施例 13

(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 7 で得られた化合物 5.98 g のクロロホルム溶液 (60 ml) に、氷冷下トリフルオロ酢酸 18 ml を加え、同温にて 2 時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去し、残渣 12.1 g (無色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.)  $m/z$  : 161 ( $[M+H]^+$ ), 183 ( $[M+Na]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.20 (m, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.42 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 5.44 (m, 1 H), 8.82 (bs, 1 H), 10.15 (bs, 1 H)

### 【0106】

#### 実施例 14

(2 S) - 4, 4 - ジフルオロ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 11 にて得られた化合物 3.85 g のクロロホルム (40 ml) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸 11 ml を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去し、残渣 8.02 g (淡黄色油状) を得た。本化合物は精製すること無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.)  $m/z$  : 179 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.54 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 3.66-3.84 (m, 2 H), 4.97 (t,  $J=8.6$  Hz, 1 H)

## 【0107】

## 実施例 15

(2S, 4R) - 1 - [5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル] - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドの合成

窒素雰囲気下、3, 5 - ジクロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール 3.78 g と実施例 12 にて得られた化合物 (粗体) のクロロホルム溶液に氷冷下トリエチルアミン 7.47 g を加えた後、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を攪拌しながら 5% 炭酸カリウム水溶液 (40 ml) に注ぎ、クロロホルム (30 ml × 2) にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (50 ml) にて洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより残渣 6.43 g (茶色固体) を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル / n - ヘキサン = 4 / 1) により分離、精製し、2 種のジアステレオマーをそれぞれ 2.06 g (異性体 A: 無色粉末)、2.74 g (異性体 B: 無色粉末) 得た。

異性体 A:  $[\alpha]_D^{29} = +12.9^\circ$  (c = 0.578, クロロホルム)

MS (ESI pos.) m/z : 454([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z : 430([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.77 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.48-2.55 (m, 6 H), 3.29 (m, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.75-3.94 (m, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.82 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.09-7.24 (m, 2 H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H)

異性体 B:  $[\alpha]_D^{28} = -18.8^\circ$  (c = 0.219, クロロホルム)

MS (ESI pos.) m/z : 454([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z : 430([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.89 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.45-2.51 (m, 6 H), 2.98 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.59 (m, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.02 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1 H), 10.32 (s,

1 H)

【0108】

## 実施例 16

(2S, 4S) - 1 - [5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - フルオロ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミドの合成

窒素雰囲気下、3, 5 - ジクロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール 6.44 g と実施例 13 にて得られた化合物 (粗体) のクロロホルム溶液に氷冷下トリエチルアミン 12.7 g を加えた後、室温にて 24.5 時間攪拌した。反応液を攪拌しながら 5% 炭酸カリウム水溶液 (200 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより残渣 12.2 g (褐色固体) を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 3 ~ 10 / 0) により分離、精製し、2 種のジアステレオマーをそれぞれ 3.58 g (異性体 A: 無色粉末)、4.44 g (異性体 B: 無色粉末) 得た。

異性体 A:  $[\alpha]_D^{29} = +32^\circ$  (c = 0.224, メタノール)

MS (ESI pos.) m/z: 454([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 430([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm); 2.13 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.79 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.43-3.70 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.76 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1 H), 5.06 (m, 0.5 x 1 H), 5.23 (m, 0.5 x 1 H), 6.75 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.11 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 9.53 (bs, 1 H)

異性体 B:  $[\alpha]_D^{28} = -198^\circ$  (c = 0.733, N, N - ジメチルホルムアミド)

MS (ESI pos.) m/z: 454([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z: 430([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.77 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.04 (m, 1 H), 3.25-3.43 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 4.53 (m, 1 H)

, 5.17 (m, 0.5 x 1 H), 5.36 (m, 0.5 x 1 H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.01 (td, J=7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 10.44 (bs, 1 H)

# 【0109】

## 実施例 17

(2S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4,4-ジフルオロ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドの合成

窒素雰囲気下、3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール 3.88 g と実施例 14 にて得られた化合物 (粗体) のクロロホルム (40 ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン 7.64 g を加えた後、室温にて 15.5 時間攪拌した。反応液を攪拌しながら 5% 炭酸カリウム水溶液 (50 ml) に注ぎ、クロロホルム (30 ml x 2) にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより残渣 5.82 g (褐色固体) を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル) により分離、精製し、2 種のジアステレオマーをそれぞれ 2.23 g (異性体 A: 無色粉末)、2.70 g (異性体 B: 無色粉末) 得た。

異性体 A:  $[\alpha]_D^{29} = +11.6^\circ$  (c = 0.425, クロロホルム)

MS (ESI pos.) m/z : 472([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z : 448([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.05 (m, 1 H), 2.49-2.54 (m, 6 H), 2.67 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.81 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 6.54 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.14 (td, J=7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H)

異性体 B:  $[\alpha]_D^{28} = -15.9^\circ$  (c = 0.296, クロロホルム)

MS (ESI pos.) m/z : 472([M+Na]<sup>+</sup>), (ESI neg.) m/z : 448([M-H]<sup>-</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.04 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 6 H),

2.82 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.94 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 7.20 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.77 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H)

【0110】

#### 実施例 18

(2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド (異性体B) の合成

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム 0.215 g のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、氷冷却下実施例 15 にて得られた異性体B 2.00 g を加え、40 分間攪拌した。その後、2, 4-ジメトキシスルホニルクロリド 1.27 g のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を滴下した。同温にて35 分間攪拌した後、クロロホルム 50 ml、5%炭酸カリウム水溶液 (50 ml) を加え、室温にて1 時間攪拌した。分液し、水層をクロロホルム (15 ml × 2) にて抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム乾燥、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去することにより残渣 3.74 g (淡黄色アモルファス) を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 1) により精製し、表題化合物 2.30 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -199^\circ$  (c = 0.590, クロロホルム)

MS (ESI pos.) m/z : 654([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.84-3.90 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.65 (s, 6 H), 3.86 (s, 3 H), 4.88 (m, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 6.42 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.96 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.21-7.29 (m, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

【0111】

## 実施例 19

(2S, 4S) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド (異性体B) の合成

実施例 18 と同手法により、実施例 16 で得られた化合物 (異性体B) 1.50 g を出発原料として表題化合物 1.70 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{26} = -22.2^\circ$  ( $c = 0.654$ , クロロホルム)

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 654 ( $[M+Na]^+$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.83 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.27 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.35 (m, 0.5 x 1 H), 4.54 (m, 0.5 x 1 H), 4.69 (dd,  $J=9.7, 3.7$  Hz, 1 H), 6.46 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H), 6.63 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J=8.3, 1.0$  Hz, 1 H), 6.98 (td,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H), 7.24 (ddd,  $J=8.6, 6.8, 1.6$  Hz, 1 H), 7.27 (dd,  $J=8.7, 2.3$  Hz, 1 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 8.15 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H)

## 【0112】

## 実施例 20

(2S) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド (異性体B) の合成

実施例 18 と同手法により、実施例 17 で得られた化合物 (異性体B) 1.94 g を出発原料として表題化合物 2.31 g (無色アモルファス) を得た。  
 $[\alpha]_D^{28} = -19.1^\circ$  ( $c = 0.595$ , クロロホルム)

MS (ESI pos.)  $m/z$ : 672 ( $[M+Na]^+$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.08-3.90 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.69 (s, 6 H), 3.87 (s, 3 H), 4.88 (m, 1 H), 6.44 (m, 1 H), 6

.61 (m, 1 H), 6.78 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.22-7.30 (m, 2 H), 7.85 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

### 【0113】

#### 試験例 1

#### V1b および V1a 受容体結合実験

臓器組織からの粗膜標品の調製および V1b および V1a 受容体結合実験は J. Clin. Invest. 98, 2729-2738 (1996). に掲載された方法に従って行った。V1b 受容体結合実験にはラット下垂体を、V1a 受容体結合実験にはラット肝臓組織より膜標品を調製した。被検薬は、実施例 18, 19, 20 の化合物を用いた。

### 【0114】

ラットを断頭後、直ちに下垂体および肝臓を摘出した。下垂体あるいは肝臓組織を 20 vol / 湿重量の 50 mmol / L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4, 10 mmol / L 塩化マグネシウムを含む) でホモジナイズした。ホモジネートを 1,500 rpm で 5 分間、4℃にて遠心分離し、核および組織片を除去した。上清を 48,000 x g で 20 分間、4℃にて遠心分離した。沈査を 50 mmol / L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4, 10 mmol / L 塩化マグネシウムを含む) でホモジナイズし、48,000 x g で 20 分間、4℃にて遠心分離した。得られた沈査をタンパク質濃度 600  $\mu$ g / ml となるように 0.1% ウシ血清アルブミンおよび 10 mmol / L 塩化マグネシウムを含む 50 mmol / L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、粗膜標品として結合実験に用いた。粗膜標品 (0.5 ml, 300  $\mu$ g タンパク / アッセイ) を [ $^3$ H] Arg-バソプレッシン (最終濃度 0.4 nmol / L) と 25℃で 60 分間反応させた。反応終了後、反応液をレセプター結合実験用セルハーベスターを用い、0.3% ポリエチレンイミンに 2 時間浸した GF/C ガラス繊維濾紙上に吸引濾過した。ガラス繊維濾紙を十分乾燥させた後、シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターにて濾紙上の放射活性を測定した。5  $\mu$ mol / L の Arg-バソプレッシン存在下における結合量を非特異的結合とし、5  $\mu$ mol / L の Arg

ーバソプレッシン非存在下における結合である総結合から非特異的結合を差し引いたものを特異的結合とした。被検薬は100%DMSO溶液に溶解し、 $[^3\text{H}]$  Arg-バソプレッシンと同時に膜標品に添加した。0.1nmol/L~1 $\mu$ mol/Lの濃度での抑制曲線から被検薬のIC50値を算出した。本発明化合物の50%阻害濃度は、V1b受容体に対しては $1\sim 30\times 10^{-9}\text{mol/L}$ であり、一方V1a受容体に対しては $10^{-8}\sim 10^{-6}\text{mol/L}$ であった。

【産業上の利用可能性】

本発明の化合物は、アルギニン-バソプレッシンV1b受容体拮抗作用を有しており、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療および予防に有用である。



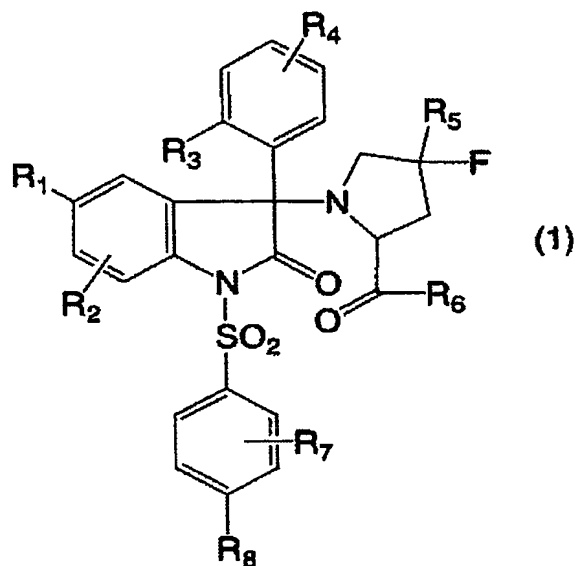
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アルギニン-バソプレッシン V1b 受容体に関する病態に有効な薬物、詳しくは、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病等に対して治療効果および予防効果を有する薬物を提供することにある。

【解決手段】 式(1)

【化1】



(式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、炭素原子数1～4のアルキル基等を示し、R<sub>2</sub>は、水素、ハロゲン原子、炭素原子数1～4のアルキル基等を示すか、又はR<sub>2</sub>がインドール-2-オンの6位にあり、かつR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になって炭素原子数3～6のアルキレン基を形成する基を示し、R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素原子数1～4のアルキル基等を示し、R<sub>4</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～4のアルキル基等を示すか、又はR<sub>4</sub>がフェニルの3位にあり、かつR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を示し、R<sub>5</sub>は、水素原子またはフッ素原子を示し、R<sub>6</sub>は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基等を示し、R<sub>7</sub>は、炭素原子数1～4のアルコキシ基を示し、R<sub>8</sub>は、炭素原子数1～4のアルコキシ基を示す。)で表される1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、その溶媒和物、その水和物又はその医薬上許容される塩である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-209401
受付番号	50301428141
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成15年 9月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 8月28日

特願 2003-209401

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏名

大正製薬株式会社